

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України доктора медичних наук, професора Пасієшвілі Людмили Михайлівни про дисертаційну роботу Гріднєва Олексія Євгенійовича «Гастроєзофагеальна рефлюксна і гіпертонічна хвороби: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєданого перебігу», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації.

Справжня поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРБ) вивчена мало, що пов'язане з різноманіттям клінічних проявів та складнощами її достовірної діагностики. В останні роки відмічене швидке зростання кількості хворих з симптомами, обумовленими патологічним гастроєзофагеальним рефлюксом. Останнім часом привертають увагу атипів прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, зокрема, "кардіологічні", оскільки часто постає питання про диференційну діагностику больового синдрому в ділянці серця при даній патології. Для цього потрібно проводити ретельне клінічне обстеження хворого та застосовувати інвазивні інструментальні методи дослідження.

За даними Європейського суспільства кардіологів максимальна серцево-судинна смертність відмічається у країнах Східної Європи, до яких належить і Україна. Попри значне поширення гіпертонічної хвороби (ГХ) у сучасному світі та небезпеку, на яку вона наражає пацієнтів, в умовах сьогодення її слід розглядати як провідний фактор, який суттєво впливає на наслідки і тривалість життя пацієнтів. Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини в лікуванні ГХ, рівень захворюваності та смертності від її ускладнень залишається високим.

Несприятлива епідемічна тенденція відносно до поєданої патології є дуже актуальною для нашої країни. Тому, слід очікувати, що ці дві хвороби

(ГЕРХ і ГХ) будуть поєднуватися. Імовірно, що коморбідний перебіг захворювань, змінює їх стандартну клінічну картину, вимагає особливих підходів до діагностики та лікування.

На даний час немає даних літератури відносно визначальних патогенетичних механізмів при поєднаному перебігу ГЕРХ та ГХ, не розроблені способи прогнозування їх перебігу при коморбідності, як впливають хвороби на клінічну картину кожної.

Дані літератури свідчать про деякі спільні патогенетичні механізми, притаманні як ГЕРХ, так і ГХ, а саме порушення обміну оксиду азоту, ендотеліальна дисфункція, імунні порушення (дисбаланс субпопуляції Т-клітин), підвищення рівня маркерів запалення (циклооксигенази 2 типу (ЦОГ-2), НК-клітин), порушення апоптозу та інше. Але такі дослідження проводилися окремо для кожного із зазначених захворювань. Дуже важливим біологічно активним фактором, який може бути задіяний і в розвитку ГЕРХ, і ГХ, є апелін. В доступній літературі немає даних про особливості рівня апеліну при коморбідному перебігу ГЕРХ та ГХ, їх залежності від типу ГЕРХ і ступеня ГХ.

На теперішній час не існує даних, на підставі яких можливо було б оцінити подальший прогноз та характер впливу одного захворювання на перебіг іншого при поєднаному перебігу ГЕРХ та ГХ, що робить вибрану Грідневим О.Є. тему «Гастроезофагеальна рефлюксна і гіпертонічна хвороби: Клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєднаного перебігу» актуальною та має не тільки науково-теоретичне, а й практичне значення.

Виходячи з вищевказаного, можна констатувати що мета поставлена здобувачем є цілком доречною - удосконалення прогнозування обтяження перебігу ГЕРХ та ГХ при їх коморбідності на підставі визначення клініко-патогенетичних особливостей з виділенням факторів з найбільшою прогностичною цінністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом теми НДР ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» «Розробити способи прогнозування перебігу і розвитку ускладнень гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на підставі вивчення рівня гормонів адипоцитарного походження», № держ. реєстрації 0111U001127. Здобувач приймав участь у проведенні відбору тематичних хворих, аналізі отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження в практику охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

При проведенні досліджень виконувалися основні положення Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини.

Дослідження виконане на достатній кількості клінічного матеріалу - 310 осіб, які розділені на 3 групи, 20 практично здорових осіб склали групу контролю. Отриманий цілком достатній обсяг досліджень для проведення аналізу результатів і його узагальнення. Виділені групи обстежених хворих є співставимими.

При виконанні даної дисертаційної роботи використані сучасні методи діагностики (добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографічне дослідження, добова внутрішньостравохідна рН-метрія, відеоендоскопічне дослідження стравоходу з біопсією слизової оболонки з наступним морфологічним та імуногістохімічним дослідженням, а також дослідження ліпідограми, рівнів апеліну-12 і нітритів в крові та сечі, оцінка перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ). Аналіз результатів проведений за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21 для Windows XP з використанням методики первинної описової статистики, t-

критерія Стюдента для залежних і незалежних вибірок, кореляційного аналізу.

Верифікація діагнозу ГЕРХ проводилася згідно Монреальського консенсусу (2006 р.). Згідно клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2013 р.) проводилася верифікація діагнозу ГХ, визначення стадії і ступеня артеріальної гіпертензії та стратифікація ризику для оцінки прогнозу. Автором порівнювалися результати дисертаційної роботи з даними вітчизняних та зарубіжних авторів та стандартами сучасної доказової медицини. Методична постановка мети дослідження та задач, дозволили сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації.

На підставі проведених досліджень автором сформульовано 12 висновків та 4 практичні рекомендації. Всі вони ґрунтуються на матеріалі власних досліджень дисертанта, є достатньо аргументованими і доведеними.

Отже, використані високоінформативні, сучасні методи дослідження та статистичної обробки матеріалу, адекватні поставленим у роботі завданням. Встановлені закономірності та висновки побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані за суттю переконливо

Матеріал дисертаційної роботи викладений чітко і послідовно, логічно вистроєний зміст, вона добре структурована, добре сприймається

Наукова новизна отриманих результатів.

Дисертантом вперше розглянуто вплив патогенетичних факторів на коморбідний перебіг і прогноз ГЕРХ і ГХ, показані особливості клінічних проявів при коморбідності ГЕРХ і ГХ, визначені гендерні особливості клінічних проявів, встановлено позитивний вплив на перебіг ГХ при її коморбідності з ГЕРХ.

Вперше при коморбідному перебігу ГЕРХ і ГХ вивчено особливості гістоморфологічного стану слизової оболонки стравоходу. Доведено, що при

синтропії ГЕРХ і ГХ, у порівнянні з ізольованою ГЕРХ, змінювалася патогенетична картина розвитку ерозивного ураження стравоходу, що відповідно є вкладом патогенетичних факторів ГХ - гіпоксії і дисфункції ендотелію. Виявлені особливості ліпідограми при синтропії ГЕРХ і ГХ-більш сприятливий ліпідний профіль, ніж при ізольованій ГХ.

Встановлено, що поєднаний перебіг ГЕРХ і ГХ веде до вираженої активації ПОЛ на тлі значного зниження активності антиоксидантів, ніж при ізольованій ГЕРХ, при тому що, у пацієнтів з ізольованою ГХ показники ліпопероксидації є більш вираженими.

Доповнені наукові дані про посилення процесів ліпопероксидації у пацієнтів з поєднанням ГЕРХ і ГХ з абдомінальним ожирінням. Показано, що більш виразні процеси ліпопероксидації на тлі зниження антиоксидантів відзначаються у пацієнтів зі скаргами на нічну печію. Доведено, що активність ГПО у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ має зв'язок з показниками ехокардіоскопії, що характеризують гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ).

Вперше встановлено вплив поєднання ГЕРХ і ГХ на рівень метаболітів оксиду азоту в крові, а саме переважання у осіб чоловічої статі сумарного рівня нітритів та нітратів у плазмі крові, корелювання збільшення їх екскреції з сечею в нічний час із збільшенням вираженості печії та асоціювання з зниженням часового індексу артеріального тиску (АТ) у нічний час, послаблення зв'язку оксиду азоту і антиоксидантної системи (у порівнянні з ізольованою ГЕРХ).

Автором вперше вивчений рівень апеліну-12 при поєднаному перебігу ГЕРХ та ГХ, зв'язок його рівня зі статтю, метаболітами оксиду азоту та показниками добового моніторингу АТ, доведено, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та ГХ рівень апеліну-12 вірогідно нижчий, ніж в групі контролю та з ізольованою ГЕРХ, при цьому він вищий ніж при ізольованій ГХ.

Статистично достовірне підвищення рівня концентрації малонового діальдегіду на підставі зниження концентрації метаболітів оксиду азоту плазми крові і апеліну-12 виявлено при збільшенні ступеня ГХ при поєднаному перебігу GERX і ГХ.

Дисертантом доказано, що при поєднанні ерозивної форми рефлюксної хвороби (ЕРХ) і ГХ, в порівнянні з пацієнтами, у яких не було ерозій, частіше відзначалися порушення добового біоритму систолічного і діастолічного АТ, були вірогідно більші показники кінцево - діастолічного розміру ЛШ, маси міокарду ЛШ і індексу маси міокарду ЛШ, експресії CD95 і ЦОГ-2 та вірогідно нижчий рівень апеліну-12 і експресії CD16. Виявлено морфологічні особливості при поєднанні ЕРХ і ГХ: достовірно частіше виявляли гіперплазію базальних клітин, підслизові крововиливи, акантоз, подовження сполучнотканинних сосочків, дистрофію епітелію, ектазію судин.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення даної роботи полягає у тому, що Грідневим О.Є. розроблена модель прогнозування підвищення ступеня ГХ у хворих з коморбідним перебігом GERX та ГХ, до якої входить комплексне дослідження метаболічних порушень (індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії), часового індексу АТ в денний і нічний період, індексу маси міокарда ЛШ, рівнів малонового діальдегіду, сульфгідрильних груп, апеліна-12 і активності глутатіонпероксидази (ГПО). Дана модель дозволяє розрахувати індивідуальний ризик підвищення ступеня ГХ. Важливим є можливість, використовуючи модель прогнозування, запропоновану дисертантом, обрати індивідуальні лікувальні заходи, що буде сприяти профілактиці прогресування захворювання і відповідно розвитку його ускладнень.

Також, важливою є розробка моделі прогнозування розвитку ерозивної форми GERX у пацієнтів з коморбідністю GERX та ГХ. Комплексне визначення ІМТ, загальної товщини епітелію і товщини базального шару епітелію слизової оболонки стравоходу, експресії CD16, CD54, CD95,

індуцибельної та ендотеліальної синтаз оксиду азоту, ЦОГ-2 в слизовій оболонці стравоходу, рівнів малонового діальдегіду, сульфгідрильних груп, апеліну-12, активності ГПО, екскреції нітритів з сечею за добу дозволить задалегідь розрахувати індивідуальний ризик розвитку ерозивного ушкодження слизової оболонки стравоходу. Дана модель дозволить значно покращити якість життя пацієнта, призначити індивідуальну лікувальну тактику та профілактичні заходи щодо ускладнень.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я України м. Харкова і Харківської області, м. Полтави, м. Дніпро, м. Одеси, м. Житомир, м. Чернівці, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях

Гридневим О.Є. за матеріалами дослідження опубліковано 26 наукових праць, серед яких 17 статей у фахових наукових виданнях (16 - одноосібно), 4 - закордонних публікації, в яких відображені основні положення дисертації. Крім того є 5 публікації - у збірниках матеріалів вітчизняних та міжнародних конференцій. Отримано 2 авторських свідоцтва.

Оцінка змісту дисертації та повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

Робота, що рецензується побудована за загально прийнятим планом, оформлена відповідно до існуючих вимог МОН України, викладена на 307 сторінках українською мовою, які містять вступ, огляд літератури, 7 розділів власних досліджень, а також - матеріали та методи дослідження, аналіз та узагальнення матеріалів дослідження, висновки, практичні рекомендації та список використаної літератури, який містить 256 використаних джерел, серед яких 168 латиницею. Робота проілюстрована 40 таблицями та 26 малюнками. Кожний розділ завершується коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу.

Перший розділ, присвячений огляду літератури, складається з 5 підрозділів, у яких автор аналізує спільні ланцюги патогенезу коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та гіпертонічної хвороби, підкреслює наявність спільних факторів ризику, схожих клінічних симптомів у обох захворювань, які утруднюють діагностику та призводять до неефективного лікування. Підкреслюється відсутність даних про особливості клінічних проявів ГЕРБ та ГХ при коморбідному перебігу, їх залежності від ступеня ГХ та типу ГЕРХ. Наводяться різні погляди на суть патогенезу кожної із хвороб, спільні ланки порушення ПОЛ-АОЗ, метаболізму оксиду азоту, висвітлюються невирішені питання патогенезу сполученого перебігу ГЕРХ та ГХ (особливості імунних порушень при синдроїї ГЕРХ і ГХ та їх відмінності від пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ і ГХ). Дисертант звертає увагу на наявність суперечливих результатів, отриманих попередніми дослідниками, невелику кількість досліджень з окремих ланок патогенезу при коморбідному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та гіпертонічної хвороби. Наголошує на необхідності уточнення наявності зв'язку між показниками добового моніторингування АТ, ехокардіоскопії та процесами ліпопероксидації, антиоксидантного захисту і метаболізмом оксиду азоту у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ.

Автор підкреслює відсутність у літературі даних про особливості рівнів апеліну-12 у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ в порівнянні ГЕРХ і ГХ, які не сполучаються. Не в повному обсязі вивчені дані стосовно наявності зв'язку між рівнем апеліну-12 і показниками добового моніторингування АТ, ехокардіоскопії, добової внутрішньостравохідної рН-метрії, гісто-

морфологічною характеристикою слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з поєднаним перебігом GERX і ГХ.

Окремо виділені питання прогнозування тяжкості перебігу GERX та ГХ при сполученні у одного хворого, які потребують розв'язання.

Знайомство з цим розділом свідчить про високу ерудицію автора, освіченість його щодо нових поглядів на проблему, що досліджується.

Другий розділ роботи присвячений методам дослідження, використаним дисертантом при вирішенні поставлених задач. У розділі надані характеристики груп хворих, які сформовані з урахуванням наявної хвороби і є адекватними. Викладені критерії включення хворих до дослідження, принципи формування хворих по групах, описані клінічні прояви хвороб, порівнювався клінічний перебіг хвороб між основною та групами порівняння, зверталася увага на наявність абдомінального ожиріння. Здобувач органічно поєднує лабораторні, інструментальні та морфологічні методи дослідження, що дозволяють вичерпно виконати завдання, поставлені в дисертації.

Третій розділ містить дані про визначення особливостей показників добового моніторингу артеріального тиску у хворих основної групи, оцінку часового індексу гіпертонічного навантаження, показники варіабельності АТ, гендерні відмінності показників добового моніторингу АТ, порівняння цих показників з показниками у хворих з абдомінальним ожирінням. Встановлено, що пацієнти основної групи у порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу мали значне превалювання часового індексу гіпертонічного навантаження вдень, відсутність осіб з надмірним нічним зниженням АТ, середні показники систолічного і діастолічного АТ достовірно нижче, менший відсоток хворих з порушеннями добового біоритму АТ. Виявлені гендерні особливості в основній групі стикалися більш високих середньодобових рівнів систолічного і діастолічного АТ у пацієнтів жіночої статі. Встановлено, що у хворих основної групи показники середнього систолічного АТ, часового індексу АТ в денний і нічний

залежали від нутритивного статусу пацієнта – наявності абдомінального ожиріння та від віку хворого. Мали місце характерні особливості часового індексу АТ в денний час при різній вираженості печії у хворих при поєднаному перебігу ГЕРХ та ГХ, а саме при слабко вираженій печії мали достовірно більший часовий індекс АТ в денний час, ніж пацієнти з помірною та вираженою печією.

Отримані дані ехокардіоскопії вказують на наявність гіпертрофії міокарда ЛШ у пацієнтів обох груп, але ремоделювання ЛШ було більш виражено при ізольованій ГХ. В групі з коморбідністю ГХ і ГЕРХ пацієнти чоловічої статі, мали достовірно більший кінцево-діастолічний розмір ЛШ, достовірно відрізнялася і відносна товщина стінки ЛШ, індекс маси міокарда ЛШ у пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ та ГХ, як чоловічої, так і жіночої статі був достовірно ($p < 0,05$) менше, ніж у чоловіків і жінок з ізольованою ГХ. У пацієнтів основної групи виявлено взаємозв'язок між рівнем систолічного і діастолічного АТ та діаметром аорти, фракцією викиду, а так само між варіабельністю АТ в нічний час і діаметром аорти, всі показники погіршувалися, якщо приєднувалося абдомінальне ожиріння.

Автором детально розглядаються особливості показників добової внутрішньостравохідної рН-метрії у хворих основної групи. При порівнянні з нормальними значеннями добової внутрішньостравохідної рН-метрії встановлено зниження здатності стравоходу до самоочищення у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ поряд з наявністю патологічних шлунково-езофагеальних рефлюксів. При порівнянні пацієнтів з основної групи із ізольованою ГЕРХ встановлено, що в основній групі показники добової внутрішньостравохідної рН-метрії в меншій мірі залежали від віку пацієнтів, але залежали від тривалості перебігу ГЕРХ. Автор робить висновок про наявність спільних патогенетичних ланцюгів що задіяні у формуванні гастроезофагеальних рефлюксів та ремоделювання лівого шлуночка серця.

Дисертант констатує, що у пацієнтів з поєднаною патологією частота ерозивного рефлюкс - езофагіту була в цілому вище, при тому, що у пацієнтів

з ізольованою ГЕРХ значно рідше зустрічався езофагіт типу А і значно частіше діагностували езофагіт типу В і кила стравохідного отвору діафрагми.

Вивчення біоптатів слизової оболонки стравоходу хворих основної групи виявило, що дистрофічні зміни слизової оболонки були найбільш виражені при поєднаній патології, як і ерозивне ураження стравоходу. У пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ був виявлений прямий кореляційний зв'язок між нейтрофільною інфільтрацією і частотою скарг на болі в епігастральній ділянці та набряком епітелію.

При імуногістохімічному дослідженні у хворих основної групи виявлені ознаки активації процесів запалення в слизовій оболонці стравоходу (ЦОГ-2, апеліну-12), які мали достовірні відмінності в залежності від віку хворих, тривалості ГЕРХ. Але прояви запалення були менш виражені в основній групі, ніж у хворих з ГЕРХ та превалювали мікроциркуляторні порушення - мікроангіопатії. Експресія CD8, індукцйбельної і ендотеліальної синтази оксиду азоту в біоптатах слизової оболонки стравоходу хворих основної групи мала достовірні відмінності у пацієнтів з різним ІМТ та тривалості ГХ. В результаті проведених досліджень та аналізу отриманого матеріалу виявлені спільні патогенетичні механізми, що впливають на розвиток ГХ та ГЕРХ.

Розділ 4 присвячений особливостям патогенетичних механізмів при коморбідному перебігу ГЕРХ та ГХ, а саме – показникам перикисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, рівня метаболітів оксиду азоту, апеліну-12. Вперше доведено, що хворі основної групи мають порушення показників ліпідограми за рахунок більш низького рівня загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності на тлі більш високого рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності, якщо порівнювати з пацієнтами з ізольованою ГХ. Виявлена також достовірна різниця рівнів метаболітів оксиду азоту та апеліну-12 у пацієнтів основної групи, в порівнянні з ізольованим перебігом ГХ. Вірогідними були також

вплив абдомінального ожиріння у пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ і ГХ на рівень малонового діальдегіду, сприяння активності процесів ліпопероксидації на тлі зниження антиоксидантів розвитку скарг на нічну печію, зв'язок рівня активності ГПО з показниками, що характеризують ремоделювання ЛШ. Зважаючи на зазначене вище, дисертант вважає, що поєднаний перебіг ГЕРХ та ГХ має загальні елементи патогенезу та сприяє більш легкому перебігу обох хвороб в порівнянні з ізольованою ГХ.

У п'ятому розділі надаються відомості про клінічні прояви поєданого перебігу ГЕРХ та ГХ в залежності від ступеня ГХ. Встановлено, що збільшення ступеня ГХ у пацієнтів основної групи впливало на клінічні прояви характерні для ГЕРХ - з підвищенням ступеня ГХ підвищувалася частота скарг на нічну печію. Проаналізовані морфофункціональні характеристики біоптатів слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з різним ступенем ГХ, отримані результати свідчать про наявність зв'язку обтяження перебігу ГХ і виразності змін в слизовій оболонці стравоходу при поєданому перебігу ГЕРХ і ГХ, що може бути наслідком впливу спільних патогенетичних механізмів. Збільшення ступеня ГХ впливало на показники ехокардіоскопії, які характеризують ремоделювання, а також на збільшення рівня прооксидантів, яке супроводжувалося зниженням антиоксидантів та рівня метаболітів оксиду азоту і апеліну-12. Водночас менший рівень середньодобових систолічного і діастолічного АТ, менше виражена гіпертрофія міокарда ЛШ, нижчий рівень малонового діальдегіду, при більш високих рівнях нітритів та апеліну-12 в крові і екскреції нітритів з сечею були у хворих при поєданому перебігу ГЕРХ та ГХ.

Шостий розділ містить дані про особливості перебігу неерозивної та ерозивної форми ГЕРХ при коморбідності ГЕРХ з ГХ. Проведений аналіз дозволив виявити, що при ерозивній формі ГЕРХ у хворих основної групи, частіше відмічались порушення біоритму АТ, більш виражене ремоделювання ЛШ, вірогідно нижчий рівень апеліну-12 та мали місце характерні ознаки гістологічної картини - гіперплазія базальних клітин,

акантоз, подовження сполучнотканинних сосочків, підслизові крововиливи, дистрофія епітелію, ектазія судин та більша експресія CD95 і ЦОГ-2.

Розділ 7 присвячений прогнозуванню збільшення тяжкості гіпертонічної хвороби та прогнозу розвитку ерозивної форми ГЕРХ при коморбідному перебігу обох захворювань. Дисертантом розроблена математична модель прогнозування збільшення ступеня гіпертонічної хвороби при перебігу її з ГЕРХ, при чому найбільш інформативними виявилися рівень апеліну-12 в крові та окружність талії. Наведені прикладі підрахування ризику обтяження ступеня ГХ.

Проведений математичний аналіз дозволить прогнозувати перехід неерозивної форми гастроєзофагельної рефлюксної хвороби в ерозивну при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інформативними факторами, наявність яких указує на можливий перехід неерозивної форми в ерозивну, виявилися концентрація апеліна-12 в крові, експресія ендотеліальної синтази оксиду азоту та CD95 в слизовій оболонки стравоходу, що також ілюстровано клінічним прикладом.

Своєчасно проведене прогнозування окремо кожному хворому дозволить спланувати профілактичні заходи, які будуть сприяти достовірному зменшенню тяжкого перебігу хвороб, що досліджуються.

В розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» Гріднев О.Є аналізує результати власних досліджень, їх перспективність, пропонує ефективну стратегію по визначенню прогнозу перебігу даних захворювань у разі коморбідності та своєчасного проведення профілактичних заходів. Докладно і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, а також висловлює пропозиції щодо подальшого вивчення проблеми.

Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам і меті дисертаційної роботи, ґрунтуються на основних положеннях дисертації. Список використаних джерел, як вітчизняних так і зарубіжних, має глибину не більше 10 років. Робота добре ілюстрована малюнками, таблицями та діаграмами.

Зауваження, запитання та пропозиції.

1. Деякі висновки, наприклад, 7,8,9, дуже завеликі (займають від 2/3 до листа тексту), їх можна було би скоротити.

2. Практичні рекомендації 2 та 4 мають посилання на використання розробленої моделі прогнозування перебігу ГХ та її поєднанні з GERX, однак було б доцільним надати цю модель в рекомендаціях.

Однак наведені зауваження ні як не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

В процесі рецензування роботи виникли наступні **запитання**:

1. Чим Ви можете пояснити, що при поєднанні GERX та ГХ перебіг останньої більш сприятливий?
2. Чому, на вашу думку, відзначається залежність вмісту апеліну від стадії гіпертонічної хвороби?
3. Як можна пов'язати залежність вмісту апеліну від гендерних відмінностей?
4. Чим Ви пояснити, що при коморбідності GERX та АГ зміни в показниках ліпідного обміну менш виразні?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань».

Дисертаційна робота Гріднева Олексія Євгенійовича на тему: «Гастроезофагеальна рефлюксна і гіпертонічна хвороби: клініко – патогенетичні та прогностичні аспекти поєданого перебігу» що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати у медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, в якому вирішено важливу проблему внутрішньої медицини - удосконалено прогнозування обтяження перебігу як GERX, так і ГХ при їх коморбідності, на підставі вивчення клініко-

патогенетичних аспектів коморбідного перебігу даних захворювань з наступним виділенням найбільш вагомих прогностичних факторів, що має істотне значення для внутрішньої медицини.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною і практичною значущістю, обґрунтованістю висновків повністю відповідає сучасним вимогам п. 10 Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року, що пред'являються до докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби».

Офіційний опонент
доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри загальної
практики-сімейної медицини
та внутрішніх хвороб
Харківського національного
медичного університету МОЗ України



Handwritten signature

Л.М. Пасієшвілі